

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Ciprinol® 250 mg film tableta të mbështjellura

Ciprinol® 500 mg film tableta të mbështjellura

Ciprinol® 750 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 250 mg ciprofloksacin në formë të 291 mg ciprofloksacin hidrokloridi.

1 film tabletë e mbështjellur përmban 500 mg ciprofloksacin në formë të 582 mg ciprofloksacin hidrokloridi.

1 film tabletë e mbështjellur përmban 750 mg ciprofloksacin në formë të 873 mg ciprofloksacin hidrokloridi.

Eksipientët:

Për një listë të të gjithë eksipientëve, shiqoni seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACUETIKE

Film tabletë e mbështjellur.

250 mg film tabletat e mbështjellura janë me ngjyrë të bardhë, rumbullake, me një vijë ndarëse në njërën anë. Tabletat mund të ndahen në gjysma të barabarta.

500 mg film tabletat e mbështjellura janë me ngjyrë të bardhë, ovale, me një vijë ndarëse në njërën anë. Tabletat mund të ndahen në gjysma të barabarta.

750 mg film tableta të mbështjellura të bardha, ovale me një vijë ndarëse në të dy anët. Tabletat mund të ndahen në gjysma të barabarta.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Ciprinol indikohet për trajtimin e infeksioneve të mëposhtme (shih seksionet 4.4 dhe 5.1).

Vëmendje e veçantë duhet t'i kushtohet informatave në dispozicion mbi rezistencën e ciprofloksacinës para fillimit të terapisë.

Konsideratë duhet t'i jepet udhëzimit zyrtar në përdorimin e duhur të barnave antibakteriale.

Të rriturit

- Infeksionet e traktit respirator të poshtëm për shkak të baktereve Gram-negative:
 - përkeqësimet akute të sëmundjes kronike obstruktive të mushkërive
 Në përkeqësimet akute të sëmundjes kronike obstruktive, Ciprinol duhet të përdoret vetëm kur konsiderohet i papërshtatshëm përdorimi i barnave të tjera antibakteriale të cilat zakonisht rekomandohen për trajtimin e këtyre infeksioneve.
- infeksionet bronko-pulmonare në fibrozë cistike apo në pneumoninë bronkiektazike
- pneumoni
- Otitis media kronike qelbëzuese
- Rëndim akut i sinusit kronik sidomos nëse është shkaktuar nga bakteret Gram-negative
- Infeksionet e traktit urinar

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- cistiti akut i pakomplikuar
Tek cistiti akut i pakomplikuar, Ciprinol duhet të përdoret vetëm kur konsiderohet i papërshtatshëm përdorimi i barnave të tjera antibakteriale të cilat zakonisht rekomandohen për trajtimin e këtyre infeksioneve.
 - pijelonefriti akut
 - infeksionet e komplikuara të traktit urinar
 - prostatiti bakterial
 - Infektimet e organeve gjenitale
 - Uretriti dhe cervicit Gonokok për shkak të ndjeshmërisë ndaj *Neisseria gonorrhoeae*
 - Epididimo-orhitis, duke përfshirë rastet për shkak të ndjeshmërisë të *Neisseria gonorrhoeae*
 - Sëmundje inflamatore e pelvikut, duke përfshirë rastet për shkak të ndjeshmërisë të *Neisseria gonorrhoeae*
 - Infeksione të traktit gastrointestinal (p.sh. diarre e udhëtarëve')
 - Infeksionet intra-abdominale
 - Infeksionet e lëkurës dhe të indeve të të buta të shkaktuara nga bakteret Gram-negative
 - Otit malinj i jashtëm
 - Infeksionet e eshtrave dhe nyjeve
 - Profilaksia e infeksioneve invazive për shkak të *Neisseria meningitides*
 - Antraks inhalimi (profilaksa e post-ekspozimit dhe trajtimi kurativ)
- Ciprofloksacin mund të përdoret në menaxhim të pacienteve neutropenik që kanë ethe e cila dyshohet se vjen nga një infektim bakterial.

Fëmijët dhe adoleshentët

- Infeksionet bronko-pulmonare për shkak të *Pseudomonas aeruginosa* te pacientët me fibrozë cistike
- Infeksionet e komplikuara të traktit urinar dhe pijelonefriti akut
- Antraks Inhalimi (profilaksa e post-ekspozimit dhe trajtimi kurativ)

Ciprofloksacina mund gjithashtu të përdoret për trajtimin e infeksioneve të rënda te fëmijët dhe të adoleshtët kur kjo konsiderohet të jetë e nevojshme.

Trajtimi duhet të inicohet vetëm nga mjekët të cilët kanë përvojë në trajtimin e fibrozë cistike dhe / ose të infeksioneve të rënda te fëmijët dhe adoleshentët (shih seksionet 4.4 dhe 5.1).

4.2 Mënyra dhe metoda e administrimit

Dozimi përcaktohet nga indikimi, ashpërsia dhe vendi i infeksionit, sensibiliteti i shkaktarit të ciprofloksacinës, funksioni i veshkave të pacientit dhe te fëmijët dhe te adoleshentët, pesha e trupit. Kohëzgjatja e trajtimit varet nga ashpërsia e sëmundjes dhe rrjedhës klinike dhe bakteriologjike. Trajtimi i infeksioneve për shkak të baktereve të caktuara (p.sh. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ose *Staphylococci*) mund të kërkojnë doza më të larta të ciprofloksacinës dhe bashkë-administrim me agjentë të tjera përkatës antibakterial.

Trajtimi i disa infeksioneve (p.sh. sëmundjet inflamatore të pelvikut, infeksionet intra-abdominale, infeksionet në pacientë neutropenik dhe infeksionet e eshtrave dhe nyjeve) mund të kërkojë bashkë-administrim me agjentë të tjerë të përshtatshëm antibakterial në varësi të patogjeneve të përfshira.

Të rriturit

Indikacionet	Doza ditore në mg	Kohëzgjatja totale e trajtimit (duke përfshirë potencialisht trajtimin fillestar parenteral me ciprofloksacinë)
--------------	-------------------	---

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Infeksionet e traktit respirator të poshtëm		500 mg deri në 750 mg dy herë në ditë	7 deri në 14 ditë
Infeksionet e traktit respirator të sipërm	Acarim akut të sinusitit kronik	500 mg deri në 750 mg dy herë në ditë	7 deri në 14 ditë
	Otitis media kronike qelbëzuese	500 mg deri në 750 mg dy herë në ditë	7 deri në 14 ditë
	Otitis malinj i jashtëm	750 mg dy herë në ditë	28 ditë deri në 3 muaj
Infeksionet e traktit urinar	Cistiti akut i pakomplikuar	250 mg deri në 500 mg dy herë në ditë	3 ditë
		Te femrat në para-menopauzë, mund të përdoret një dozë prej 500 mg	
	Cistiti i komplikuar, pijelonefriti akut	500 mg dy herë në ditë	7 ditë
	Pielonefrit i komplikuar	500 mg deri në 750 mg dy herë në ditë	Së paku 10 ditë, mund të vazhdohet për më shumë se 21 ditë në disa raste specifike (siç është abscesi)
	Prostatiti bakterial	500 mg dy herë në ditë deri në 750 mg dy herë në ditë	2 deri në 4 javë (akute) deri në 4 deri në 6 javë (kronike)
Infeksionet e traktit gjenital	Uretriti gonokokal dhe cervicitit	500 mg si një doze e vetme	1 ditë (një dozë)
	Epididimo-orhitis dhe sëmundjet inflamatorë të pelvikut	500 mg deri në 750 mg dy herë në ditë	Së paku 14 ditë
Infeksionet e traktit gastrointestinal dhe infeksionet intraabdominale	Diarrea e shkaktuar nga patogjenet bakteriale përfshirë <i>Shigella</i> spp. Përveç të <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 dhe trajtimi empirik i dijaresë së rëndë të udhëtarit	500 mg dy herë në ditë	1 ditë
	Diarrea e ka shkaktuar nga <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	500 mg dy herë në ditë	5 ditë
	Diarrea e shkaktuar nga <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dy herë në ditë	3 ditë
	Ethet tifoide	500 mg dy herë në ditë	7 ditë
	Infeksionet intra-abdominale të shkaktuara nga bakteriet Gram-negative	250 mg deri në 500 mg dy herë në ditë	5 deri në 14 ditë
Infeksionet e lëkurës dhe indit të butë		250 mg deri në 500 mg dy herë në ditë	7 deri në 14 ditë
Infeksionet e eshtrave dhe nyjeve		250 mg deri në 500 mg dy herë në ditë	max. 3 muaj
Pacientët neutropenik që kanë ethe e cila		250 mg deri në 500 mg	Terapia duhet të vazhdohet

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

dyshohet se vjen nga një infektim bakterial. Ciprofloksacina duhet të bashkë-administrohet me barnat e përshtatshme antibakteriale në pajtim me udhëzuesit zyrtarë	dy herë në ditë	gjatë gjithë periudhës së neutropenisë
Profilaksa e infeksioneve invazive të shkaktuara nga <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg si një doze e vetme	1 ditë (një dozë)
Profilaksa postekspozimit të inhalimit të antrakësit dhe trajtimi kurativ për personat të cilat mund të marrin trajtimin oral kur klinikisht është e përshtatshme. Marrja e barit duhet të fillojë sa më parë të jetë e mundur pas dyshimit apo konfirmimit të ekspozimit.	500 mg dy herë në ditë	60 ditë prej konfirmimit të ekspozimit të <i>Bacillus anthracis</i>

Popullata pediatrike

Indikacionet	Doza ditore në mg	Kohëzgjatja totale e trajtimit (duke përfshirë potencialisht trajtimin fillestar parenteral me ciprofloksacinë)
Fibroza cistike	20 mg/kg të peshës trupore dy herë në ditë me maksimum 750 mg për dozë	10 deri në 14 ditë
Infeksionet e komplikuara të traktit urinar dhe pijelonefriti akut	10 mg/kg të peshës trupore dy herë në ditë deri në 20 mg/kg të peshës trupore me maksimum 750 mg për dozë	10 deri në 21 ditë
Profilaksa postekspozimit të inhalimit të antrakësit dhe trajtimi kurativ për personat të cilat mund të marrin trajtimin oral kur klinikisht është e përshtatshme. Marrja e barit duhet të fillojë sa më parë të jetë e mundur pas dyshimit apo konfirmimit të ekspozimit.	10 mg/kg të peshës trupore dy herë në ditë deri në 15 mg/kg të peshës trupore me maksimum 500 mg për dozë	60 ditë prej konfirmimit të ekspozimit të <i>Bacillus anthracis</i>
Infeksionet tjera të rënda	20 mg/kg të peshës trupore me maksimum 750 mg për dozë	Në bazë të tipit të infeksionit

Pacientët e moshuar

Pacientët geriatrik duhet të marrin një dozë të zgjedhur në përputhje me rëndësinë e infeksionit dhe klirensin e kreatininës së pacientit.

Dëmtim renal dhe hepatic

Rekomadimi i dozave fillestare dhe të mirëmbajtjes për pacientët me funksion të dëmtuar renal:

Klirensi i kreatininës [ml/min/1,73 m ²]	Serum kreatinine [μmol/l]	Doza orale [mg]
PI_Text006789_1	- Updated:	Page 4 of 22

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

>60	<124	Shiqo dozimin e zakonshëm
30–60	124–168	250–500 mg çdo 12 h
<30	>169	250–500 mg çdo 24 h
Pacientët në hemodializë	>169	250–500 mg çdo 24 h (pas dialize)
Pacientët në dializën peritoneale	>169	250–500 mg çdo 24 h

Te pacientët me funksion të dëmtuar të mëlçisë nuk është i nevojshëm asnjë rregullim doze.

Dozimi në fëmijë me dëmtime renale dhe / ose të funksionit hepatic nuk është studiuar.

Metoda e administrimit

Tableta duhet të gëlltiten të papërtypura me lëngje. Mund të merren pamvarësisht nga ushqimi. Nëse merret në lukth të zbrazët, substanca aktive absorbohet më shpejt. Tabletat Ciprofloksacina nuk duhet të merren me produktet e qumështit (p.sh. qumësht, kos) ose me lëngje frutash me minerale (p.sh. lëng portokalli me kalcium) (shih seksionin 4.5).

Në raste të rënda, ose në qoftë se pacienti nuk është në gjendje të marrë tabletat (p.sh. pacientët me të ushqyerit enteral), është e rekomandueshme që të fillojë terapinë me ciprofloksacinën intravenoze deri sa të jetë i mundur kalimi në administrim oral.

4.3 Kundërrindikimet

- Mbindjeshmëria në ciprofloksacinë ose ndaj barnave të tjerë të tipit të kinoloneve ose në ndonjë përbërës tjetër (shih seksionin 6.1).
- Administrimi bashkëshoqërues të ciprofloksacinës me tizanidin, (shih seksionin 4.5).

4.4 Përkujdesjet gjatë përdorimit

Përdorimin e ciprofloksacinës duhet shmangur te pacientët të cilët në të kaluarën kanë pasur reagime anësore serioze gjatë përdorimit të barnave të cilat përmbajnë kinolone ose fluorokinolone (shihni seksionin 4.8). Trajtimi i këtyre pacientëve me ciprofloksacinë duhet të fillojë vetëm në mungesë të mundësive alternative të trajtimit dhe pas vlerësimit të kujdesshëm të dobisë/rrezikut (shihni gjithashtu seksionin 4.3).

Infeksioneve të rënda dhe infeksione të përziera me patogjene Gram-pozitive dhe anaerobe

Monoterapia me Ciprofloksacin nuk është e përshtatshme për trajtimin e infeksioneve të rënda dhe të infeksioneve që mund të jenë për shkak të patogjenëve Gram-pozitive apo anaerobe. Në infeksionet e tilla ciprofloksacina duhet të bashkë-administrohet me agjentë të tjerë përkatës antibakterial.

Infeksionet streptokoksike (duke përfshirë *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacina nuk rekomandohet për trajtimin e infeksioneve streptokoksike për shkak të efikasitetit të pamjaftueshëm.

Infeksionet e traktit gjenital

Uretriti dhe cerviciti Gonokok epididimo-orhitis dhe sëmundjet inflamatorë të pelvikut mund të shkaktohen nga fluorokinolonet-rezistente *Neisseria gonorrhoeae*.

Prandaj ciprofloksacini duhet të administrohet për trajtimin e uretritit dhe cervicitit Gonokok vetëm nëse *Neisseria gonorrhoeae* e qëndrueshme ndaj ciprofloksacinit mund të përjashtohet.

Për epididimo-orkitisin dhe sëmundjet inflamatorë të legenit, ciprofloksacini empirik duhet të merret parasysh vetëm në kombinim me një tjetër agjent të përshtatshëm antibakterial (p.sh. një cefalosporin)

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

vetëm nëse *Neisseria gonorrhoeae* e qëndrueshme ndaj ciprofloksacinës mund të përjashtohet. Nëse pas 3 ditësh të trajtimit nuk janë arritur përmirësime klinike, terapia duhet të rikonsiderohet.

Infektimet e traktit urinar

Qëndrueshmëria ndaj fluoro-kinolonëve nga *Escherichia coli* – patogjeni më i shpeshtë i lidhur me infektimet e traktit urinar – ndryshon përgjatë Bashkimit Evropian. Mjekët këshillohen të marrin parasysh mbizotërimin lokal të qëndrueshmërisë nga *Escherichia coli* ndaj fluoro-kinoloneve.

Doza e vetme e ciprofloksacinës e cila mund të përdoret në cistitet jo të komplikuar në gratë para-menopauzale pritët të jetë i lidhur me një efekt më të ulët sesa një trajtim për kohë më të gjatë. Kjo për më shumë duhet të merret parasysh duke e llogaritur nivelin në rritje të qëndrueshmërisë të *Escherichia coli* ndaj kinoloneve.

Infeksionet intra-abdominale

Ka të dhëna të kufizuara në efikasitetin e ciprofloksacinës në trajtimin e infeksioneve post-kirurgjikale intraabdominale.

Diarrea e udhëtarit

Gjatë përzgjedhjes së ciprofloksacinës duhet të merret në konsideratë informacionin mbi rezistencën e patogjeneve përkatëse ndaj ciprofloksacinës në vendet e vizituara.

Infeksionet e eshtrave dhe nyjeve

Ciprofloksacina duhet të përdoret në kombinim me agjentë të tjerë antimikrobiale varësisht nga rezultatet e dokumentacionit mikrobiologjik.

Antraksi i inhaluar

Përdorim tek njerëzit është i bazuar në të dhënat *in-vitro* të ndjeshmërisë dhe në të dhënat e kafshëve eksperimentale së bashku me të dhënat e kufizuara në njerëz. Mjekët duhet t'i referohen dokumenteve të pranuar kombëtare dhe / ose e ndërkombëtare lidhur me trajtimin e antraksit.

Popullata pediatrike

Përdorimi i ciprofloksacinës te fëmijët dhe te adoleshentët duhet të ndjekin udhëzimet zyrtare në dispozicion. Trajtimi me ciprofloksacinë duhet të inicohet vetëm nga mjekët të cilët kanë përvojë në trajtimin e fibrozë cistike dhe / ose të infeksioneve të rënda te fëmijët dhe adoleshentët. Ciprofloksacina ka treguar të shkaktojë artropati në nyje të cilët bartin peshën e trupit te kafshët e reja. Të dhënat e sigurisë për përdorimin e ciprofloksacinës te fëmijët nga një studim i rastësishëm dyfish i verbër (ciprofloksacina: n = 335, mosha mesatare = 6,3 vjet; komparatorët: n = 349, mosha mesatare = 6,2 vjet; rang i moshës = 1 deri më 17 vjet) kanë zbuluar një incidencë të dyshuar të artropatisë të lidhurë me barin (ndaras nga shenjat klinike dhe simptomat të lidhura me nyje) nga dita +42 të 7,2% dhe 4,6%. Përkatësisht, një nga rastet e artropatisë të lidhura me barin nga përcjellja 1-vjeçare ishte 9,0% dhe 5,7%. Rritja te rastet e dyshuara me artropati të lidhura me barin me kalimin e kohës nuk ishte statistikiisht domethënëse midis grupeve. Trajtimi duhet të fillohet vetëm pas një vlerësimi të kujdesshëm të përfitimit dhe të rrezikut, për shkak të efekteve anësore të mundshme lidhur me nyje dhe / ose indet përreth.

Infeksionet bronko-pulmonare në fibrozë cistike

Hulumtimet klinike kanë përfshirë fëmijë dhe adoleshentë të moshës 5-17 vjeç. Përvoja në trajtimin e fëmijëve në mes të 1 dhe 5 vjeç është shumë më e kufizuar.

Infeksionet e komplikuar të traktit urinar dhe pielonefritis

Trajtimi me ciprofloksacinë i infeksioneve të traktit urinar duhet të merret parasysh kur trajtimet të tjera nuk mund të përdoren, dhe duhet të bazohet në rezultatet e dokumentacionit mikrobiologjik. Hulumtimet klinike kanë përfshirë fëmijë dhe adoleshentë të moshës 1-17 vjeç.

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Infeksione të tjera të specifike të rënda

Infeksione të tjera të rënda në përputhje me udhëzimet zyrtare, ose pas vlerësimit të kujdesshëm të përfitimit dhe të rrezikut kur nuk mund të përdoren trajtime të tjera, ose pas dështimit për terapi konvencionale dhe kur dokumentacioni mikrobiologjik mund të justifikojë përdorimin e ciprofloksacinës.

Përdorimi i ciprofloksacinës për infeksione të specifike të rënda të tjera nga ato të përmendura më lart nuk është vlerësuar në provat klinike dhe përvojat klinike janë të kufizuara. Si pasojë duhet qenë të kujdesshëm gjatë trajtimit të pacientëve me këto infeksione.

Mbinjdesshmëria

Mbinjdesshmëria dhe reaksionet alergjike, përfshirë anafilaksinë dhe rekasionet anafilaktike, mund të ndodhin pas një doze të vetme (shih seksionin 4.8) dhe mund të jenë të rrezikshme për jetën. Nëse reagimi i tillë ndodh, ciprofloksacina duhet të ndërpritet dhe të vazhdohet me një trajtim adekuat mjekësor.

Sistemi muskuloskeletal

Ciprofloksacina në përgjithësi nuk duhet të përdoret në pacientët me një histori të sëmundjes së tendinit / çrregullim në lidhje me trajtimin me kinolone. Megjithatë, në raste shumë të rralla, pasi dokumentacioni mikrobiologjik i organizmave shkaktarë dhe vlerësimit të raportit rrezik / përfitim, ciprofloksacina mund të përshkruhet këtyre pacientëve për trajtimin e infeksioneve të rënda të caktuara, veçanërisht në rast të dështimit të terapisë standarde ose rezistencës bakteriale, ku të dhënat mikrobiologjike mund të justifikojnë përdorimin e ciprofloksacinës.

Tendinitis dhe ruptura e tetivës

Tendinitis dhe ruptura e tetivës (posaçërisht, por pa u kufizuar në tetivën e Akilit), ndonjëherë e dyanshme, mund të paraqitet në afat prej 48 orëve nga fillimi i trajtimit me kinolone dhe fluorokinolone, kurse janë raportuar shfaqje edhe pas disa muajve pas ndërprerjes së terapisë. Rreziku nga tendiniti dhe ruptura e tetivës është i rritur te pacientët e moshuar me dëmtim të veshkave, pacientët me transplant të organeve dhe ata të cilët njëkohësisht trajtohen me kortikosteroide. Prandaj duhet të parandalohet përdorimi i njëkohshëm i kortikosteroideve.

Tek shenjat e para të tendinitit (p.sh. enjtje e dhimbshme, inflamacion), duhet të ndërpritet trajtimi me ciprofloksacinë dhe të shqyrtohet trajtimi alternativ. Ekstremiteti(et) i/e sëmura duhet të trajtohen në mënyrën e duhur (p.sh. imobilizimi). Kortikosteroidet nuk guxojnë të përdoren nëse paraqiten shenja të tendinopatisë.

Fotosenziviteti

Ciprofloksacina ka treguar të shkaktojë reaksione fotosenziviteti. Pacientët të cilët marrin ciprofloksacinë duhet të këshillohen për të ju shmangur ekspozimit të drejtpërdrejtë të diellit ose rrezatimit UV gjatë trajtimit (shih seksionin 4.8).

Çrregullime në të pamurit

Nëse të pamurit dëmtohet apo ndodh ndonjë efekt në sy, duhet të konsultohet menjëherë oftalmologu.

Sistemin qendror nervor

Kinolonet janë të njohura për të larguar konvulzionet përkatësisht për të ulur pragun për konvulzione. Janë raportuar raste të epilepsisë. Ciprofloksacina duhet të përdoret me kujdes tek pacientët me çrregullime të SNQ të cilat mund të kenë predispozicion për konvulzione. Nëse ndodhin konvulzionet, ciprofloksacina duhet të ndërpritet (shih seksionin 4.8). Reaksionet psikiatrike mund të ndodhin edhe pas administrimit të parë të ciprofloksacinës. Në raste të rralla, depresion ose psikozë mund të zhvillohen deri te sjellja autodestruktive. Në këto raste, ciprofloksacina duhet të ndërpritet.

Reagimet anësore të prolonguara, paafitësuese dhe potencialisht të pakthyeshme ndaj barnave

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Janë shënuar raste shumë të rralla të paaftësive afatgjate (disa muaj ose vite) dhe potencialisht të pakthyeshme të reagimeve anësore serioze ndaj barnave të cilat ndikojnë në sisteme të ndryshme trupore, ndonjëherë të shumëfishta (sistemin muskulo-skeletor, nervor, psikiatrik dhe shqisor) te pacientët të cilët kanë marrë kinolone dhe fluorokinolone, pavarësisht moshën dhe faktorët ekzistues të rrezikut. Ciprofloxacina duhet të ndërpritet menjëherë tek paraqitja e shenjave ose simptomave të para të çfarëdo reagimi serioz, kurse pacientët duhet të këshillohen që të kontaktojnë mjekun e tyre për këshilla.

Neuropatia periferike

Janë shënuar raste të polineuropatisë shqisore ose senzomotorike të polineuropatisë që ka rezultuar me parestezi, hipoestezi, disestezi ose dobësi te pacientët të cilët kanë marrë kinolone dhe fluorokinolone. Pacientët të cilët trajtohen me ciprofloksacinë duhet të këshillohen që para vazhdimit të trajtimit të njoftojnë mjekun nëse paraqiten simptoma të neuropatisë siç është dhimbja, ndjenja e djegies, pickimit, mpirja ose dobësia, për të parandaluar zhvillimin e gjendjes potencialisht të pakthyeshme (shihni seksionin 4.8).

Çrregullime të zemrës

Flurokinolonet duke përfshirë ciprofloksacinën duhet të përdoren me kujdes te pacientët me faktorë të njohur të rrezikut për zgjatjen e intervalit QT të tilla si, për shembull:

- sindromi kongjenital QT i gjatë
- përdorimi i njëkohshëm i barnave që janë të njohur për zgjatjen e intervalit QT (p.sh. antiaritmikët e klasës IA dhe III, antidepressivë triciklik, makrolidet, antipsikotikët)
- mungesë ekuilibri të elektroliteve e pakorrigjuar (p.sh. hipokalemia, hipomagnezemia)
- sëmundje kardiake (p.sh. dështimi i punës së zemrës, infarkt miokardi, bradikardia)

Pacientët e moshuar dhe gratë mund të jenë më të ndjeshme në barnat për zgjatjen e QT intervalit. Prandaj, duhet patur kujdes gjatë përdorimit të flurokinoloneve, duke përfshirë ciprofloksacinën, në këtë grup të njerëzve (shih seksionet 4.2, 4.5, 4.8 dhe 4.9).

Aneurizma dhe diseksioni i aortës dhe regurgitacioni/inkompetenca e valvulave të zemrës

Studimet epidemiologjike raportojnë për rrezikun nga aneurizma dhe diseksioni i aortës, posaçërisht te personat e moshuar dhe nga regurgitacioni i valvulës mitrale pas marrjes së fluorokinoloneve, posaçërisht te popullata e moshuar. Janë shënuar raste të aneurizmës dhe diseksionit të aortës, ndonjëherë me rakturë të komplikuar (duke përfshirë edhe ata me rezultat fatal), dhe regurgitacion/paaftësi të cilësdo valvulë të zemrës te pacientët të cilët kanë marrë fluorokinolone (shihni seksionin 4.8).

Prandaj, fluorokinolonet guxojnë të përdoren vetëm pas vlerësimit të kujdesshëm të dobisë dhe rrezikut dhe pas shqyrtimit të mundësive të tjera terapeutike te pacientët me histori pozitive familjare të sëmundjes së aneurizmës ose sëmundje të lindura të valvulave të zemrës ose të pacientët të cilët janë diagnostikuar me aneurizmë të aortës dhe/ose diseksion të aortës ekzistuese, ose sëmundje të valvulave të zemrës ose faktorë të tjerë ose kushte predisponuese.

- për aneurizmën dhe diseksionin e aortës dhe për regurgitacion/inkompetencë të valvulave të zemrës (p.sh. çrregullimet e indit lidhor siç janë sindromi i Marfanit ose sindromi Ehlers-Danlos, sindromi i Turnerit, Takaiasu arteritis, artriti gjigant, sëmundja e Behçetit, hipertensioni, artriti reumatoid i njohur si ateroskleroza).
 - për aneurizmën dhe diseksionin e aortës (p.sh. çrregullimet vaskulare siç janë Takaiasu artriti ose artriti i qelizave gjigande ose ateroskleroza e njohur ose sindromi Sjogren) ose shtesë.
 - për regurgitim/inkompetencën e valvulës së zemrës (p.sh. endokarditi infektiv).
- Rreziku nga aneurizma dhe diseksioni i aortës, si dhe raptura e tyre, gjithashtu mund të rritet te pacientët të cilët njëkohësisht trajtohen me kortikosteroide sistemike.

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në rast të dhimbjeve të befaseshme në bark, gjoks ose në shpinë, pacientët duhet të këshillohen që menjëherë të kërkojnë ndihmë te mjeku në urgjencë.

Pacientët duhet të këshillohen që urgjentisht të kërkojnë ndihmë mjekësore në rast të dispnesë akute, rrahjes së zemrës ose në rast të paraqitjes së enjtjes në bark ose në ekstremitetet e poshtme.

Disglikemia

Si edhe te kinolonet tjera, janë shënuar çrregullimet e glukozës në gjak, duke përfshirë të dyja hipoglikeminë edhe hiperglikeminë (shihni seksionin 4.8), më së shpeshti te diabetikët të cilët njëkohësisht trajtohen me hipoglikemikë oral (p.sh. glibenklamid) ose insulinë. Janë paraqitur raste të komës hipoglikemike. Te diabetikët rekomandohet përcjellja e kujdesshme e nivelit të glukozës në gjak.

Sistemi gastrointestinal

Paraqitja e një diarre të rëndë dhe të vazhdueshme gjatë apo pas trajtimit (duke përfshirë edhe disa javë pas trajtimit) mund të indikojë një kolit të lidhur me antibiotik (të rrezikshme për jetën me rezultatet e mundshme fatale), që kërkon trajtim të menjëhershëm (shih seksionin 4.8). Në raste të tilla, ciprofloksacina duhet menjëherë të ndërpritet, dhe të fillohet me një terapi të përshtatshme. Në këtë situatë janë të kundërpikuar barnat anti-peristaltik.

Sistemi renal dhe i rrugëve urinare

Është raportuar kristaluria që lidhet me përdorimin e ciprofloksacinës (shih seksionin 4.8). Pacientët që marrin ciprofloksacinë duhet të jenë mirë të hidratuar, dhe të shmangët alkaliteti i tepërt i urinës.

Dëmtimi i funksionit renal

Pasi që ciprofloksacina ekskretohet kryesisht e pandryshuar përmes rrugës renale, është e nevojshme rregullimi i dozimit te pacientët me funksion të dëmtuar të veshkave siç përshkruhet në nenin 4.2 për të shmangur një rritje të reaksioneve negative të barit për shkak të akumulimit të ciprofloksacinës.

Sistemi Hepatobiliar

Rastet e nekrozës hepatike dhe dështimit hepatic kërcënues për jetën janë raportuar gjatë përdorimit me ciprofloksacinë (shih seksionin 4.8). Në rast të ndonjë paraqitjeje të shenjave dhe simptomave të sëmundjes hepatike (të tilla si anoreksi, verdhëz, urina e errët, prurit, apo ndjeshmëri e barkut), trajtimi duhet të ndërpritet.

Mungesa e glukozë-6-fosfat dehydrogenazës

Reagimet hemolitike janë raportuar me ciprofloksacinë në pacientët me mungesë të glukozë-6-fosfat dehydrogenazës. Ciprofloksacina duhet të shmangët në këta pacientë vetëm nëse konisderohet se përfitimi potencial është më i madh se rrezik i mundshëm. Në këtë rast duhet të përcjellët paraqitja e mundshme e hemolizës.

Rezistenca

Gjatë ose pas një trajtimi me ciprofloksacinë mund të izolohen bakteret që tregojnë rezistencë ndaj ciprofloksacinës, me ose pa një superinfeksion klinikisht të dukshëm. Mund të jetë një rrezik i veçantë për për zgjedhjen për ciprofloksacinën ndaj bakteve rezistente gjatë zgjatjes së kohës së trajtimit dhe kur trajtimi i infeksioneve nozokomiale dhe / ose infeksioneve të shkaktuara nga bakteriet e *Staphylococcus* dhe *Pseudomonas*.

Citokrom P450

Ciprofloksacina inhibon CYP1A2 dhe kështu mund të shkaktojë rritjen e përqendrimit të substancave në serum nga administrimi bashkëshoqërues i substancave të metabolizuara nga kjo enzimë (p.sh. teofilin, klopabin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloxetin, agomelatin). Bashkë-administrimi i ciprofloksacinës dhe tizanidinit është i kundërpikuar. Prandaj, pacientët të cilët marrin këto substanca së bashku me ciprofloksacinën duhet të monitorohen nga afër për shenjat klinike të

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

mbidozimit, dhe mund të jetë i nevojshëm edhe përcaktimi i përqendrimeve në serum (p.sh. teofilin) (shih seksionin 4.5).

Metotreksat

Përdorimi i njëkohshëm i ciprofloksacinës me metotreksat nuk është i rekomanduar (shih seksionin 4.5).

Ndërveprimi me analizat laboratorike

In-vitro efekti i ciprofloksacinës kundër bakteries *Mycobacterium tuberculosis* mund të jep rezultate të rreme negative të testit bakteriologjik në mostra nga pacientët të cilët janë duke marrë ciprofloksacinë.

Natrium

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, që në esencë mund të thuhet se është “pa natrium”.

4.5 Ndërveprimet me barna të tjerë dhe ndërveprime të tjera

Efektet e produkteve të tjera në ciprofloksacinë:

Barnat që zgjasin QT intervalin

Ciprofloksacina si flurokinolonet tjera duhet të përdoret me kujdes te pacientët që marrin barna që janë të njohur për zgjatjen e intervalit QT (p.sh. antiaritmikët e klasës IA dhe III, antidepressivët triciklik, makrolidet, antipsikotikët)

Formimi i kompleksit kelation

Administrimi i njëkohshëm i ciprofloksacinës (orale) dhe barnave dhe suplemente të mineraleve që përmbajnë katione shumëvalente (p.sh. kalcium, magnez, alumin, hekur), lidhësit polimerik të fosfateve (p.sh. sevelamer apo karbonat lantani), sukralfate ose antacide dhe barnave shumë puferike (p.sh. tablete didanozinë) që përmbajnë magnez, alumin, ose kalcium zvogëlojnë absorbimin e ciprofloksacinës. Rrjedhimisht, Ciprinol duhet të administrohet ose 1-2 orë para ose të paktën 4 orë pas këtyre preparateve.

Ky kufizim nuk zbatohet për antacidet që i përkasin klasës së bllokatorëve të receptorit H2.

Ushqimi dhe prodhimet e qumështit

Kalciumi si pjesë e ushqimit nuk ndikon dukshëm në absorbim. Megjithatë, duhet të shmanget përdorimi i njëkohshëm i produkteve dijetetike apo të pijeve që përmbajnë minerale (p.sh. qumësht, kos, lëng portokalli me shtesë kalciumi) me ciprofloksacinë sepse abosorbimi i ciprofloksacinës mund të zvogëlohet.

Probenecid

Probenecid ndërhyr në sekretimin renal të ciprofloksacinës. Bashkë-administrimi i probenecidit dhe ciprofloksacinës rrit përqendrimet e ciprofloksacinës në serum.

Metoklopramid

Metoklopramid përshpejton absorbimin e ciprofloksacinë (orale) që rezulton në një kohë të shkurtër për të arritur përqendrimet maksimale në plazmë. Nuk është parë ndonjë efekt në biodisponueshmërinë e ciprofloksacinës.

Omeprazol

Administrimi i njëkohshëm i ciprofloksacinës dhe omeprazolit rezulton në një ulje të lehtë të Cmax dhe AUC të ciprofloksacinës.

Efektet e ciprofloksacinës në produkte të tjera:

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Tizanidine

Tizanidine nuk duhet të administrohet së bashku me ciprofloksacin (shih seksionin 4.3). Në një studim klinik me subjektet e shëndetshme, ka pasur një rritje në serum të përqendrimit të tizanidinës (rritja C_{max}: 7-fish, rreth: 4-21-fish, rritja AUC: 10-fish, rreth: 6-24-fish) kur jepet së bashku me ciprofloksacinën. Rritja e përqendrimit të tizanidinës në serum është e lidhur me një efekt të fuqishëm hipotensiv dhe qetësues.

Metotreksat

Transporti tubular renal i metotreksatit mund të pengohet nga administrimi i njëkohshëm i ciprofloksacinës, që potencialisht çon në nivele të rritura të metotreksatit në plazmë dhe rrit rrezikun e reaksioneve toksike të lidhura me metoteksat. Përdorimi i njëkohshëm nuk është i rekomanduar (shih seksionin 4.4).

Teofilin

Administrimi i njëkohshëm i ciprofloksacinës dhe teofilinës mund të shkaktojë një rritje të padëshirueshme në përqendrim të teofilinës në serum. Kjo mund të çojë në efekte anësore të shkaktuara nga teofilina, që rrallë mund të jetë kërcënuese për jetën ose fatale. Gjatë përdorimit të kombinimit, duhet të kontrollohen përqendrimit e teofilinës në serum dhe nëse është e nevojshme të reduktohet doza e teofilinës (shih seksionin 4.4).

Derivatet e tjera të ksantinës

Gjatë administrimit të njëkohshëm të ciprofloksacinës dhe kofeinës apo të pentoksifilinës (oksipentifilina) janë raportuar rritje të përqendrimeve të këtyre derivateve të ksantinës në serum.

Fenitoin

Administrimi i njëkohshëm i ciprofloksacinës dhe fenitoinës mund të rezultojë në rritjen ose uljen e nivelit të fenitoinës në serum prandaj rekomandohet monitorimi i niveleve të këtyre barnave.

Ciklosporin

Një rritje e rastit të përqendrimit të kreatininës në serum është vërejtur kur ciprofloksacina dhe produktet medicinale që përmbajnë ciklosporin administrohen në të njëjtën kohë. Prandaj, shpesh (dy herë në javë) është e nevojshme për të kontrolluar përqendrimit e kreatininës në serum te këta pacientë.

Antagonistët e vitaminës K

Administrimi i njëkohshëm i ciprofloksacinës me antagonistë të vitaminës K mund të forcojë efektet e saj antikoagulante. Rreziku mund të ndryshojë në vartësi të infeksionit, moshës, dhe gjendjes së përgjithshme të pacientit dhe është vështirë të vlerësohet kontributi i ciprofloksacinës në rritjen e raportit ndërkombëtar të normalizuar (INR). Rekomandohet që INR duhet të monitorohet shpesh gjatë dhe menjëherë pas bashkë administrimit të ciprofloksacinës me një antagonistë të vitaminsës K (p.sh. varfarin, acenokumarol, fenprokumon, ose fluindion).

Duloksetin

Në studimet klinike, u tregua se përdorimi i njëkohshëm i duloksetinës me inhibitorët e fortë të CYP450 1A2 izozimës, të tilla si fluvoksamina, mund të rezultojë në një rritje të AUC dhe C_{max} të duloksetinës. Edhe pse nuk ka të dhëna klinike që janë në dispozicion në një ndërveprim të mundshëm me ciprofloksacin, efekte të ngjashme mund të priten në administratimin e njëkohshëm (shih seksionin 4.4).

Ropinirol

Studimi klinik ka treguar se përdorimi i njëkohshëm i ciprofloksacinës me ropinirol, një frenues i moderuar i izozimës CYP450 1A2, rezulton në një rritje të C_{max} dhe AUC e ropinirolit me 60% dhe

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

84%. Rekomandohet monitorimi i efektet anësore të lidhura me ropinirolin dhe përshtatshmëria e dozimit gjatë dhe menjëherë pas bashkë administrimit me ciprofloksacinë (shih seksionin 4.4).

Lidokain

Është demonstruar në persona të shëndetshëm se përdorimi i njëkohshëm i lidokainës dhe produkteve medicinale që përmbajnë ciprofloksacinë, inhibitori i moderuar i CYP450 1A2 izozimës, redukton klirensin e lidokainës intravenoze për 22%. Edhe pse trajtimi me lidokainë është toleruar mirë, një bashkëveprim i mundur me ciprofloksacinë lidhur me efektet anësore mund të ndodhë me administrimin e njëkohshëm.

Klozapin

Pas administrimit të njëkohshëm të ciprofloksacinës 250 mg me klozapinë për 7 ditë, përqendrimet në serum të klozapinës dhe N-desmetilklozapinës u rritën me 29% dhe 31%. Këshillohet mbikqyrja klinike dhe rregullimi i duhur i dozimit të klozapinës gjatë dhe menjëherë pas bashkë administrimit me ciprofloksacinë (shih seksionin 4.4).

Sildenafil

C_{max} dhe AUC e sildenafilit u rritën afërsisht dy-fish në persona të shëndetshëm pas një doze orale prej 50 mg dhënë njëkohësisht me 500 mg ciprofloksacinë. Prandaj, duhet kujdes gjatë përshkrimit të ciprofloksacinës njëkohësisht me sildenafil duke marrë parasysh rreziqet dhe përfitimet.

Agomelatin

Në studimet klinike, është demonstruar që fluvoksamina, si një frenues i fuqishëm i CYP450 1A2 izoenzim, në mënyrë të lartë frenon metabolizmin e agomelatinës që rezulton me një ngritje 60-herëshe të ekspozimit ndaj agomelatinës. Edhe pse nuk ka të dhëna klinike për një bashkëveprim të mundshëm me ciprofloksacinën, një frenuesi të moderuar të CYP450 1A2, efekte të ngjashme mund të priten gjatë administrimit të njëkohshëm ('Cytochrome P450' në pjesën 'Paralajmërimi të veçanta dhe masat paraprake për përdorim').

Zolpidem

Bashkë-administrimi i ciprofloksacinit mund të shtojë nivelet e gjakut të zolpidem-it, përdorimi i njëkohshëm nuk është i këshilluar.

4.6 Përdorimi gjatë shtatzanisë dhe ushqyerjes me gjë

Shtatzënia

Të dhënat që janë në dispozicion në administrimin e ciprofloksacinës te gratë shtatzëna nuk tregojnë efekte malformative ose fetotoksicitet / toksicitet neonatal të ciprofloksacinës. Studimet në kafshë nuk tregojnë efekte të drejtpërdrejta ose të tërthorta të dëmshme në lidhje me toksicitetin riprodhues. Në kafshët e reja dhe para lindjes të ekspozuar ndaj kinoloneve janë vërejtur efektet në kërc të papjekur, pra nuk mund të përjashtohet se ky bar mund të shkaktojë dëmtim të kërcit të kyçeve në organizmin e njeriut të pazhvilluar / fetusit (shih seksionin 5.3).

Si një masë parandaluese, është e preferueshme të shmangët përdorimi i ciprofloksacinës gjatë shtatzënisë.

Ushqyerja me gjë

Ciprofloksacina ekskretohet në qumështin e nënës. Për shkak të rrezikut potencial të dëmtimit të kyçeve, ciprofloksacina nuk duhet të përdoret gjatë të ushqyerit me gjë.

4.7 Efektet në aftësinë për të drejtuar automjete dhe për të përdorur makineri

Për shkak të efekteve të saj neurologjike, ciprofloksacina mund të ndikojnë në kohën e reagimit. Kështu, mund të ndikojë në aftësinë për të drejtuar makinën apo për të përdorur makineri.

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.8 Efektet anësore

Efektet anësore të barit të raportuara më së shpeshti janë nauzea dhe diarrea.

Efektet anësore të barit që rrjedhin nga studimet klinike dhe post-marketingu i mbikqyrjes së ciprofloksacinës (orale, intravenoze, dhe terapisë vijuese) të renditura sipas kategorive të frekuencave janë të shënuara më poshtë.

Analiza e frekuencave merr në konsideratë të dhënat nga të dy administrimet e ciprofloksacinës orale dhe intravenoze.

Klasifikimi në bazë të sistemit të organeve	Të zakonshme ≥1/100 deri <1/10	Jo të zakonshme ≥1/1 000 deri <1/100	Të rralla ≥1/10 000 deri <1/1 000	Shumë të rralla <1/10 000	Të panjohura (nuk mund të vlerësohen nga të dhënat në dispozicion)
Infeksionet dhe infestimet		Superinfeksion mikotik			
Çrregullime në gjak dhe sistemin limfatik		Eozinofilia	Leukopenia, anemia, neutropenia, leukocitoza, trombocitopenia, trombocitemia	Anemia hemolitike agranulocitoza, pancitopenia, (e rrezikshme për jetë), depresioni i palcës së eshtrave (e rrezikshme për jetë)	
Çrregullime të sistemit imun			Reaksione alergjike, edema alergjike / angioedema	Reaksione anafilaktike, shok anafilaktik (e rrezikshme për jetë) (shih seksionin 4.4) reaksion i ngjashëm me sëmundjen e serumit	
Çrregullimet endokrine					Sindromi i sekretimit të papërshtatshëm të hormoneve antidiuretike (SIADH)
Çrregullimet e metabolizmit		Anoreksia	Hiperglikemia, Hipoglikemia		Koma hipoglikemik

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

dhe të ushqyerit			(shikoni pjesën 4,4)		e (shihni seksionin 4.4)
Çrregullimet psikiatrike*		Hiperaktivitet psikomotorik / agjitim	Konfuzion dhe disorientim, Reaksion anksoziteti, ëndërra jonormale, depresion, (potencialisht shpie deri te idetë/mendimet vetëvrasëse ose tentime për vetëvrasjedhe vetëvrasje)(shiqo pikën 4.4) halucinacione	Reaksione psikotike (potencialisht shpie deri te idetë/mendimet vetëvrasëse ose tentime për vetëvrasjedhe vetëvrasje) (shih seksionin 4.4)	Mania, Hipomania
Çrregullime të sistemit nervor*		Dhimbje koke, marramendje, çrregullime të gjumit, çrregullime të shqisës së shijimit	Parestezija dhe disestzija, hipoestezia, tremor, konvulzijone (përfshirë gjendjen epileptike) (shih seksionin 4.4), marramendje	Migrena, çrregullim i koordinimit, çrregullime të ecjes, çrregullim të nervave olfaktorik, hipertension intrakranial dhe pseudotumor cerebri	Neuropati periferike Poli-neoropatia (shih seksionin 4.4)
Çrregullim i shqisë së të pamurit*			Çrregullim i të pamurit (diplopia)	Çrregullim vizuel i ngjyrave	
Çrregullim të veshit dhe labirintit*			Tinitus, Humbje e dëgjimit / ulje e ndëgjimit		
Çrregullime kardiake**			Takikardia		Aritmia ventrikulare, torsades de pointes (raportuar kryesisht te pacientët me faktorët e rrezikut për QT zgjatjen), EKG QT të zgjatur (shih nenet 4.4 dhe 4.9)
Çrregullime			Vazodilatim	Vaskulitis	

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

vaskulare**			hipotension, sinkopa		
Çrregullime respiratore torakale dhe mediastinale			Dispneja (përfshirë gjendjen asmatike)		
Çrregullime gastro- intestinale	Mundim, diarrea	Vjellje, dhimbje gastrointestin ale dhe abdominale, dispepsia, fryerje	Diarreja e lidhur me antibiotikët përmban kolitin pseudo-membranoz (shumë rrallë me rezultatit e mundshëm fatal) (shikoni pjesën 4.4)	Pankreatitis	
Çrregullime hepatobiliare		Rritje e transaminaza ve, Rritje e bilirubinës	Dëmtim i mëlçisë, ikterusi kolestati, hepatitis	Nekroza e mëlçisë (shumë rrallë zhvillohet deri në insuficijencë të mëlçisë e rrezikshme për jetën)(shih seksionin 4.4)	
Çrregullime të lëkurës dhe indit nënlëkurorë		Skuqe, pruritus, urtikarie	Reaksione fotosensiviteti (shih seksionin 4.4)	Petehije, eritema multiforme minor, eritema nodose, Stevens- Johnson sindrom (potencialisht i rrezikshëm për jetë), nekroliza epidermale toksike (potencialisht i rrezikshëm për jetë)	Eksentemato zë pustuloze akute e përgjithësuar -AGEP reagimi ndajbarit me Eozinofili dhe Simptome Sistematike (DRESS).
Çrregullime në muskulaturë, skelet dhe indin lidhor*		Dhimbje muskuloskele tale (p.sh. dhimbje të gjymtyrëve, dhimbje të shpinës, dhimbje të gjoksit) artralgjia	Arthritis, Rritje e tonit të muskujve dhe spazmë	Dobësi muskulare, tendonitis, çarje e tendit (predominues thembra e Akilit (shih seksionin 4.4), egzacerbimi i miastenija gravis (shih seksionin 4.4)	

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Çrregullime renale dhe urinare		Dëmtimi i veshkëve	Insuficijencë renale, hematuria, cristalluria (shih seksionin 4.4), nefrit tubulointersticial		
Çrregullime të përgjithshme dhe ndryshime në vendin e administrimit*		Astenia, ethe	Edema, djersitje (hiperhidroza)		
Hulumtimet		Rritje të alkalinit fosfatazës në gjak	Rritje e amilazës		Rritje e raportit ndërkombëtar të normalizuar (te pacientët e trajtuar me antagonistët e vitaminës K

*Raste shumë të rralla të reagimeve serioze afatgjate (deri në disa muaj ose vite) të paaftësisimit dhe reagimeve potencialisht serioze të pakthyeshme ndaj barnave të cilat paraqiten te disa, ndonjëherë edhe të shumëfishta të klasës së sistemeve të organeve dhe shqisave (duke përfshirë reagimet siç janë tendonitis, ruptura e tetivës, artralgi, dhimbja në ekstremitete, çrregullimi i ecjes, janë shënuar neuropati të ndërlidhura me parestezi, depresion, lodhje, dëmtim të memories, çrregullim i gjumit dhe dëmtim i dëgjimit, shikimit, shijes dhe erës) në lidhje me përdorimin e kinoloneve dhe fluorokinoloneve në disa raste, pavarësisht faktorëve ekzistues të rrezikut (shihni seksionin 4.4).

** Janë vënë re raste të aneurizmës dhe diseksionit të aortës, ndonjëherë të komplikuar me rupturë (duke përfshirë edhe ato me rezultat fatal), dhe regurgitacioni i çfarëdo valvule të zemrës te pacientët të cilët kanë marrë fluorokinolone (shihni seksionin 4.4).

Pacientët pediatrik

Incidenca e artropatisë, të përmendur më lart, iu referohet të dhënave të mbledhura në studimet me të rriturit. Te fëmijët, është raportuar të ndodhë zakonisht artropatia (shih seksionin 4.4).

4.9 Mbidozimi

Një mbidozë e 12 g është raportuar të çojë në simptomat të lehta të toksicitetit. Një mbidozë akute të 16 g është raportuar të shkaktojë dështim akute renal.

Simptomat e mbidozimit përfshijnë marramendje, dridhje, dhimbje koke, lodhje, konvulzione, halucinacione, konfuzion, shqetësim të barkut, dëmtim të veshkave dhe mëlçisë, si dhe kristaluri dhe hematuri. Është raportuar dhe toksiciteti renal i kthyeshëm.

Përveç masave rutinë në raste të jashtëzakonshme, rekomandohet monitorimi i funksionit të veshkave, duke përfshirë edhe pH urinar dhe aciditetin e urinës, nëse është e nevojshme, për të parandaluar kristalurinën. Pacientët duhet të jenë të hidratuar mirë. Antacidet të cilat përmbajnë kalcium dhe magnez teoritikisht mund të zvogelojnë absorbimin e ciprofloksacinës në mbidozime. Vetëm një sasi e vogël e ciprofloksacinës (<10%) eliminohet me hemodializë ose dializë peritoneale.

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në rast të mbidozimit, trajtim simptomatik duhet të zbatohet. Monitorimi i EKG duhet të ndërmerret, për shkak të mundësisë së zgjatjes së QT intervalit.

5. VEÇORITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Veçoritë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Fluorokinolone;
ATC kodi: J01MA02

Mekanizmi i veprimit

Si një agjent antibakterial fluorokinolon, veprim baktericid i ciprofloksacinës rezulton nga inhibimi i topoisomerezës të tipit II (ADN-girazë) dhe topoisomerezës IV, të nevojshme për replikimin e ADN-së bakteriale, transkriptimin, riparimin, dhe rekombinin.

Marrëdhënia farmakokinetike dhe farmakodinamika

Efikasiteti kryesisht varet nga marrëdhëniet ndërmjet përqendrimit maksimal në serum (C_{max}) dhe përqendrimit minimal inhibues (MIC) të ciprofloksacinës për një patogjen bakterial dhe lidhjes në mes të zonës nën kurbë (AUC) dhe MIC.

Mekanizmi i rezistencës

In-vitro rezistenca ndaj ciprofloksacinës mund të fitohet përmes një procesi hap pas hapi duke synuar vendet e mutacionit dhe te ADN-girazës dhe IV topoisomerezës. Shkalla e kros rezistencës ndër-mes ciprofloksacinës dhe fluorokinoloneve të tjera është e ndryshueshme. Një mutacion nuk mund të rezultojnë në rezistencën klinike, por mutacione të shumta në përgjithësi rezultojnë në rezistencë klinike në shumë ose të gjitha substancat aktive brenda klasës.

Padepërtueshmëria / ose rrjedhje e substancës aktive si mekanizmat të rezistencës mund të kenë një efekt të ndryshueshëm në sensibilitetin të fluorokinoloneve, e cila varet nga përbërësitë fizikokimik të substancave të ndryshme aktive brenda klasës dhe afinitetit të sistemeve të transportit për çdo substancë aktive. Të gjitha mekanizmat e rezistencës *in vitro* janë vërejtur zakonisht në izolatet klinike. Mekanizmat e rezistencës që i bëjnë antibiotikët të tjerë inaktivë, të tilla si ndalim i depërtimit (e zakonshme në *Pseudomonas aeruginosa*) dhe mekanizmat e rrjedhjes mund të ndikojnë në sensibilitetin e ciprofloksacinës.

Është raportuar rezistenca nëndikimin plazmid të koduar në gjenet qnr.

Spektri i aktivitetit antibakterial

Vlerat e kufirit ndajnë llojet e ndijshme prej llojeve me ndijshmëri mesatare, më vonë edhe nga llojet rezistente:

EUCAST rekomandimet

Mikroorganizmat	Suksetibil	Rezistent
<i>Enterobakterie</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> dhe <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Vlerat e kufirit të cilat nuk janë të lidhura me llojin	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

1 *Staphylococcus* spp. – vlerat e kufirit për ciprofloksacinë lidhen me terapinë me doza të larta.

* vlerat e kufirit të cilat nuk janë të lidhura me llojin janë të përcaktuar kryesisht në bazë të të dhënave të farmakokinetikës/farmakodinamikës dhe janë të pavarura nga shpërndarjet e llojeve të veçanta të MIC. Ata janë për përdorim vetëm për llojet që nuk kanë dhënë një vlerë kufiri specifike dhe jo për ato lloje për të cilat nuk rekomandohet testimi i ndjeshmërisë.

Prevalenca e rezistencës së fituar mund të ndryshojë gjeografikisht dhe me kohë për lloje të zgjedhur dhe informacion lokal mbi rezistencën është i dëshirueshëm, veçanërisht gjatë trajtimit të infeksioneve të rënda. Sipas nevojës, këshilla të ekspertëve duhet të kërkohet kur prevalenca lokale e rezistencës është e tillë që përfitimi nga agjentët të paktën në disa lloje të infeksioneve është i diskutueshëm.

Grupimet e llojeve përkatëse në bazë të ndjeshmërisë në ciprofloksacin (për lloje të bakterijes *Streptococcus* shih seksionin 4.4)

Llojet e zakonshme suksetibile (të ndjeshme)
<u>Mikroorganizmat aerobik Gram-pozitiv</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Mikroorganizmat aerobik Gram-negativ</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Mikroorganizmat anaerobik</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Mikroorganizmat e tjerë</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
Llojet për të cilat rezistenca e kërkuar mund të jetë problem
<u>Mikroorganizmat aerobik Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Mikroorganizmat aerobik Gram-negativ</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp.+* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Mikroorganizmat anaerobik

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

Mikroorganizmat inherent rezistent

Mikroorganizmat aerobik Gram-pozitiv

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Mikroorganizmat aerobik Gram-negativ

Stenotrophomonas maltophilia

Mikroorganizmat anarobik

Përveç atyre të sipërpërmendur

Mikroorganizmat e tjerë

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

* Efikasiteti klinik është demonstruar për izolate të ndjeshme në shenja klinike të miratuara + Norma Rezistencës $\geq 50\%$ në një ose më shumë vende të BE

(S): Ndjeshmëri natyrore e ndërmjetme në mungesë të mekanizmit të fituar të rezistencës

(1): Studimet janë kryer në kafshë eksperimentale në infeksionet për shkak të inhalatimit të sporeve *Bacillus anthracis*, këto studime zbulojnë se kur antibiotikët jepen herët pas ekspozimit shmanget shfaqja e sëmundjes, nëse trajtimi është bërë deri në uljen e numrit të sporeve në organizëm në doza infektive. Përdorimi i rekomanduar të njerëzit është i bazuar kryesisht në të dhënat e ndjeshmërisë *in vitro* dhe në të dhënat e kafshëve eksperimentale së bashku me të dhënat e kufizuara njerëzore. Dy muaj trajtim të të rriturit me ciprofloksacinë orale dhënë në kohën e dozës në vijim, 500 mg, konsiderohet si efektive për të parandaluar infeksionin me antraks të njerëzit. Mjeku duhet t'i referohet dokumenteve kombëtare dhe / ose ndërkombëtare lidhur me trajtimin e antraksit.

(2): Bakterija *S. aureus* rezistente në metilicin shumë shpesh shpreh bashkërezistencën në fluorokinolone. Norma e rezistencës ndaj metilicinës është rreth 20 deri 50% në mesin e të gjitha llojeve të stafilokokëve dhe zakonisht është më e lartë në izolatin nozokomial.

5.2 Veçoritë farmakokinetike

Absorbimi

Pas administrimit oral të ciprofloksacinës (tabletave në doza prej 250 mg, 500 mg, 750 mg) absorbohet me shpejtësi dhe gjerësisht, kryesisht nga zorrë e hollë, duke arritur në përqëndrimet maksimale në serum 1-2 orë më vonë.

Dozat e ndara 100-750 mg prodhojnë përqëndrimet maksimale në serum (C_{max}) në mes 0,56 dhe 3,7 mg / l.

Përqëndrimet në serum rriten proporcionalisht me doza deri në 1000 mg.

Biodisponueshmëria absolute është rreth 70-80%.

Një dozë 500 mg orale dhënë çdo 12 orë prodhon një zonë nën kurbë përqëndrimin në serum (AUC) ekuivalente me atë të prodhuar nga një infuzion intravenoz prej 400 mg ciprofloksacinë dhënë më shumë se 60 minuta çdo 12 orë.

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Distribuími

Lidhja e ciprofloksacinës me proteina është e ulët (20-30%). Ciprofloksacina është e pranishme në plazëm kryesisht në një formë të jojonizuar dhe ka një shpërndarje të qëndrueshme të vëllimit prej 2-3 l / kg të peshës trupore. Ciprofloksacina arrin përqendrime të larta në një shumëllojshmëri të indeve të tilla si mushkëri (lëngu epitelial, makrofagjet alveolare, indeve biopsike), sinuset, lezionet inflamatore, dhe trakti urogenital (urina, prostatës, endometrium) ku përqendrime të përgjithshme tejkalojnë përqendrime plazmatike të arritura.

Metabolizmi

Janë raportuar përqendrime të ulëta nga katër metabolitët, të cilat janë identifikuar si: dezetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacinë (M2), oksociprofloksacin (M3) dhe formilciprofloksacin (M4). Metabolitët shfaqin *in-vitro* aktivitetin antimikrobial, por në një shkallë më të ulët se kompleksi bazë.

Ciprofloksacina është i njohur të jetë një inhibitor i moderuar i CYP450 1A2 isoenzimës.

Eliminimi

Ciprofloksacina ekskretohet kryesisht e pandryshuar dhe përmes veshkëve, dhe në një masë të vogël, përmes fecesit. Eliminimi igjysmë-jetës nga serum i subjektit me funksion normal renal është rreth 4-7 orë.

Ekskretimi i ciprofloksacinës (% of dozë)		
	Administrimi oral	
	Urina	Feces
Ciprofloksacina	44,7	25,0
Metabolitet (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

Klirensi renal është midis 180-300 ml / kg / h dhe klirensi i përgjithshëm i trupit është në mes 480 dhe 600 ml / kg / h. Ciprofloksacina kalon edhe filtrimin glomerular dhe sekretimin tubular. Funksion i dëmtuar rëndë i veshkave çon në rritjen e eliminimit të gjysmë-jetës së ciprofloksacinës deri në 12 h.

Klirensi jorenal i ciprofloksacinës është kryesisht për shkak të sekretimit aktiv trans-intestinal dhe metabolizmit. 1% e dozës ekskretohet nëpërmjet rrugës në tëmth. Ciprofloksacina është e pranishme në tëmth në përqendrime të larta.

Pacientët pediatrik

Të dhënat farmakokinetike në pacientët pediatrik janë të kufizuara.

Në një studim tek fëmijët, C_{max} dhe AUC nuk ishin të varur prej moshës (mbi një vit të moshës). Nuk ka rritje të dukshme në C_{max} dhe AUC pas dozimit të shumëfishtë (10 mg / kg tri herë në ditë).

Në 10 fëmijët me sepsë të rëndë, C_{max} ishte 6,1 mg / l (varg 4,6-8,3 mg / l), pas një infuzion intravenoz 1-orë e 10 mg / kg në fëmijët e moshës më pak se 1 vjet në krahasim me 7,2 mg / l (varg 4,7-11,8 mg / l) për fëmijët në mes të 1 dhe 5 vjeç.

Vlerat AUC ishin 17,4 mg * h / l (varg të 11,8-32,0 mg * h / l) dhe 16,5 mg * h / l (varg të 11,0-23,8 mg * h / l) në grupmoshat përkatëse.

Këto vlera janë brenda rrethit të raportuar për të rriturit në doza terapeutike. Bazuar në analizat farmakokinetike të pacientëve pediatrikë me infeksione të ndryshme, parashihet eliminim mesatar i gjysmë jetës të fëmijët është përafërsisht. 4-5 orë dhe biodisponueshmëria e suspensionit oral shkon 50-80%.

5.3 Të dhënat paraklinike

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Të dhëna jo-klinike tregojnë asnjë rrezik të veçantë për njerëzit në bazë të studimeve konvencionale të toksicitetit të dozës së vetme, toksicitetit të dozave të përsëritura, efektit të mundshëm kancerogjen, ose toksicitetit të riprodhimit.

Ashtu si një numër i kinoloneve të tjera, ciprofloksacina është fototoksike në kafshë në nivelet e ekspozimit klinikisht relevant. Të dhënat mbi fotomutagenitetin / fotokarcinogjenitetin tregojnë një efekt të dobët fotomutagenik ose fototumorigjenik të ciprofloksacinës *in vitro* dhe në eksperimentet në kafshë. Ky efekt është i krahasueshëm me atë të inhibitorëve të tjerë girazë.

Toleranca artikulare:

Siç është raportuar për inhibitorët tjerë girazë, ciprofloksacina shkakton dëme të nyjeve që mbajnë peshën të kafshët e reja. Shkalla e dëmit të kërcit ndryshon sipas moshës, llojit dhe dozës, dëmtimi mund të reduktohet duke hequr peshën nga nyjet. Studimet me kafshë të rritura (miu imadh, qeni) nuk zbuluan dëshmi të lezioneve në kërc. Në një studim në qenin e ri të Beagle, ciprofloksacina shkaktoi ndryshime të rënda në doza terapeutike të kyçeve pas dy javësh të trajtimit, të cilat u vunë re ende pas 5 muajsh.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e eksipientëve

Bërthama e tabletës:

Celuloza mikrokristalore (E460)
Amidon natriumi glikolat (tip A)
Povidon
Kroskarmelozë natriumi (E468)
Silika kolidale anhidër
Magnezium stearat (E470b)

Mbështjellësi i tabletës

Hipermelozë (E464)
Talk (E553b)
Titanijum dioksid (E171)
Propilen glikol (E1520)

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk ka të dhëna.

6.3 Afati i përdorimit

5 vjet.

6.4 Përkujdesje të veçanta gjatë ruajtjes

Ky bar nuk kërkon kushte të posaçshme për ruajtje.

6.5 Lloji dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister paketim (Al folije, PVC/PVDC folije): 10 film tableta të mbështjellura (1 blister me nga 10 tableta), në kuti.

6.6 Përkujdesjet për dispenzimin e materialit i cili duhet të hudhet pas përdorimit të barit.

Nuk ka kërkesa të veçanta.

7. MBAJTËSI I AUTORIZIM MARKETINGUT

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

8. NUMRI(AT) I AUTORIZIM MARKETINGUT

250 mg film tableta të mbështjellura: PMA 006/16/11/2016

500 mg film tableta të mbështjellura: PMA 007/16/11/2016

750 mg film tableta të mbështjellura: RMA 751/29/08/2016

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTRIRJES SË PARË

Data e autorizimit të parë: 04/12/2008, 16/08/2011

Data e ripërtrirjes: 16/11/2016, 29/08/2016

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

08/2021